

11



soboti <ilse.sobotta@basf-ag.de> am 26.03.2001 11:10:37

Bitte antworten an soboti <ilse.sobotta@basf-ag.de>

An: Zdw Patentschriftensammlung/ZD/BASF-AG/BASF@BASF-AG

Kopie: Ilse Sobotta/ZD/BASF-AG/BASF@BASF-AG

Thema: Patentbestellung

Bestellung von Patentschriften

Benutzername : soboti
Mailadresse : ilse.sobotta@basf-ag.de
Auftragsnummer: I0087308

Sobotta
BASF
ZDX/G
C 100
49068
21183

DE 03612212

- Exemplare: 1

Die gewünschte Lieferung erfolgt per: Post

Zusätzliche Notizen des Benutzers:
IDS51497

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑪ **DE 3612212 A1**

②① Aktenzeichen: P 36 12 212.2
②② Anmeldetag: 11. 4. 86
④③ Offenlegungstag: 15. 10. 87

⑤① Int. Cl. 4:
A61J 3/00
A 61 K 9/22
C 08 L 39/06
// (C08J 3/20,
C08L 39:06)

Handwritten stamp: "Erfundungsgegenstand"

DE 3612212 A1

⑦① Anmelder:
BASF AG, 6700 Ludwigshafen, DE

⑦② Erfinder:
Goertz, Hans-Helmut, Dr., 6713 Freinsheim, DE;
Klimesch, Roger, Dr., 6146 Alsbach-Hähnlein, DE;
Laemmerhirt, Klaus, Dr., 6737 Böhl-Iggelheim, DE;
Lang, Siegfried, Dr.; Spengler, Reinhard, Dr., 6700
Ludwigshafen, DE; Sanner, Axel, Dr., 6710
Frankenthal, DE

⑤④ Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen

Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen durch Mischen mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit mindestens einem schmelzbaren pharmakologisch verträglichen Bindemittel und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Hilfsmitteln und Spritzgießen oder Extrudieren und Formgeben bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 180°C, wobei man als schmelzbares Bindemittel ein N-Vinylpyrrolidon-Polymerisat einsetzt, das mindestens 20 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon einpolymerisiert enthält, wobei sämtliche gegebenenfalls einpolymerisierten Comonomeren Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten.

DE 3612212 A1

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen durch Mischen mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit mindestens einem schmelzbaren pharmakologisch verträglichen Bindemittel und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Hilfsmitteln und Spritzgießen oder Extrudieren und Formgeben bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 180°C, dadurch gekennzeichnet, daß man als schmelzbares Bindemittel ein N-Vinylpyrrolidon-Polymerisat einsetzt, das mindestens 20 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon einpolymerisiert enthält, wobei sämtliche gegebenenfalls einpolymerisierten Comonomeren Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein polymeres Bindemittel einsetzt, das mindestens 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon oder einer Mischung von N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat einpolymerisiert enthält.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein polymeres Bindemittel einsetzt, das 10 bis 80 Gew.-% Vinylacetat einpolymerisiert enthält.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein polymeres Bindemittel einsetzt, das aus Polyvinylpyrrolidon besteht oder neben N-Vinylpyrrolidon nur Vinylacetat einpolymerisiert enthält.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein polymeres Bindemittel einsetzt, dessen Comonomere aus folgender Gruppe ausgewählt sind: Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure oder Ester der genannten Säuren mit Alkoholen mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, oder Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat oder -methacrylat.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen, die als Bindemittel ein N-Vinylpyrrolid-2-on (NVP)-Polymerisat enthalten, durch Spritzguß oder Extrusion und Formgebung.

Die üblichen Tablettiermaschinen arbeiten im Taktverfahren mit Stempel und Matrize. Das Verfahren erfordert intensiv vorgemischte und speziell präparierte Tablettiermassen und ist daher insgesamt mehrstufig und aufwendig. Besonders aufwendig ist die Herstellung von festen pharmazeutischen Formen mit gezielt zeitlich dosierter Wirkstofffreigabe.

In R. Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, 5. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, Seiten 221 und 222 wird die Herstellung fester pharmazeutischer Präparate durch Spritzguß oder Extrusion und Formgebung von Wirkstoff-Thermoplast-Gemischen in allgemeiner Form beschrieben, doch ohne jegliche konkrete Angabe, insbesondere über die Art der hierfür geeigneten Polymeren. Es war hierbei zweifellos nicht an stark hydrophile Polymere, wie NVP-Polymerisate, gedacht, denn diese sind bisher im pharmazeutischen Bereich nicht über die trockene Schmelze, sondern stets über eine Lösung oder mit Lösungsmittel (in der Regel Wasser oder niedrigere Alkohole) angeteigt verarbeitet worden.

In der DE-OS 35 07 978 wird Polyvinylchlorid für den genannten Zweck beschrieben. Erwähnt werden außerdem Polyethylen, Polypropylen, Polyurethane und Vinylacetatpolymere. Sie sind alle mehr oder weniger hydrophob und daher für eine rasche Wirkstofffreisetzung nicht geeignet. Die Wirkstofffreisetzungzeiten sind — selbst für eine verzögerte Freisetzung — für die Anwendung in der Humanmedizin in der Regel zu lang (mehr als 12 Stunden).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen, auch solchen mit gezielt zeitlich dosierter Wirkstofffreigabe, vor allem aber mit rascher Wirkstofffreisetzung, zu entwickeln.

Die Lösung der Aufgabe besteht in einem Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Formen durch Mischen mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffs mit mindestens einem schmelzbaren pharmakologisch verträglichen Bindemittel und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Hilfsmitteln, bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 160°C, Spritzgießen oder Extrudieren und Formgeben, wobei man als schmelzbares Bindemittel ein NVP-Polymerisat einsetzt, das mindestens 20, vorzugsweise mindestens 30 Gew.-% NVP einpolymerisiert enthält und dessen sämtliche Comonomere, soweit vorhanden, Stickstoff und/oder Sauerstoff enthalten. Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und insbesondere Vinylacetat. Es werden daher NVP-Polymerisate bevorzugt, die Vinylacetat als einziges Comonomeres oder doch wenigstens 10, vorzugsweise wenigstens 30 Gew.-% davon einpolymerisiert enthalten.

Außerdem kommen Comonomere aus der Gruppe ungesättigter Carbonsäuren, z. B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen sowie Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, ferner die Anhydride und Halbesten der Malein- und Itaconsäure (wobei der Halbesten vorzugsweise erst nach der Polymerisation gebildet wird), sodann N-Vinylcaprolactam und Vinylpropionat in Betracht. Vinylacetat und Vinylpropionat können nach der Polymerisation ganz oder teilweise verseift sein.

Die Polymerisate sollen einen K-Wert nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13, (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 bis 74 im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70 aufweisen.

Falls zusätzlich zu dem erfindungsgemäßen einzusetzenden noch weitere schmelzbare Bindemittel verwendet werden, soll das erstgenannte mindestens 50, vorzugsweise mindestens 70 Gew.-% aller eingesetzten schmelzbaren Bindemittel ausmachen.

Feste pharmazeutische Formen im Sinne der Erfindung sind Tabletten, Drageekerne, Granulate und Zäpfchen. Pulver und Kapseln sind nicht gemeint.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedin-

gungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Doseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen.

Das Mischen des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe mit den Bindemitteln und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Zusätzen kann vor oder nach dem Schmelzen des polymeren Bindemittels nach den in der Technik üblichen Verfahren erfolgen. Bevorzugt wird das Mischen im Extruder oder im Schneckenbereich einer Spritzgußmaschine.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 160°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur des Polymeren muß also auf jeden Fall unter 180°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiol, Pentanole, Hexanole, Polyethylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z. B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester (z. B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) oder Fettsäureester herabgesetzt.

Die Formgebung kann über Spritzguß erfolgen oder durch Extrusion und anschließende Verformung des noch plastischen Stranges, z. B. durch Heißabschlag zu Granulat oder Verformen zu Tabletten, beispielsweise durch Hindurchführen des Stranges zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt. Auch Kaltabschlag kommt in Betracht.

Die polymeren Bindemittel können je nach Anwendungszweck so stark oder so schwach hydrophil eingestellt werden, daß sie sich im Mund (Buccaltablette) oder im Magen oder auch erst im Darm (rasch oder verzögert) auflösen oder so quellen, daß sie den Wirkstoff freigeben. Sie sind dann ausreichend quellbar, wenn sie bei Lagerung bei 90% relativer Luftfeuchtigkeit mehr als 10 Gew.-% Wasser aufnehmen. Falls es bei carboxylgruppenhaltigen Bindemitteln erwünscht ist, daß sie erst im alkalischen Milieu des Darms den Wirkstoff freigeben, gilt die obige Angabe der Wasseraufnahme nur für die neutralisierte Form (Salzform) des Polymeren (in der die Protonen der Carboxylgruppen ganz oder teilweise durch Ammonium-, Natrium- oder Kaliumionen ersetzt sind).

Übliche galenische Hilfsstoffe sind z. B. Streckmittel wie Silikate oder Kieselerde, Stearinsäure oder deren Salze mit z. B. Magnesium oder Kalzium, Polyethylenglykol, Methylcellulose, Natrium-carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, ferner Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe (vgl. z. B. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Falls gewünscht, kann die feste pharmazeutische Form auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee) oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Für oral einzunehmende Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann es günstig sein, wenn man die Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossenzellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger dort verweilt.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt bei festen pharmazeutischen Formen mit rascher Wirkstofffreisetzung eine wesentlich freiere Gestaltung der pharmazeutischen Form als die herkömmliche Tablettenpreßtechnik. Beispielsweise können Gravuren zur Kennzeichnung angebracht werden, oder es können fast beliebige Formen hergestellt werden, die auch für Sehbehinderte eine eindeutige Kennzeichnung darstellen. Bestimmte Formen, z. B. die Halbkugel, können auch zur Erzielung einer bestimmten Wirkstofffreisetzungseigenschaft geeignet sein. Durch Extrusion und Heiß- oder Kaltabschlag des Stranges können sehr kleinteilige und gleichmäßig geformte Granulate in einfacher Weise hergestellt werden, beispielsweise für multiple-unit-Formen.

Die in den Beispielen genannten Teile und Prozente beziehen sich auf das Gewicht. Die Wirkstoff-Freisetzungzeit wurde wie üblich nach der half-change-test-Methode bestimmt.

Beispiel 1

45 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat, 5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden in einer Spritzgußmaschine zur Drageekernen verarbeitet. Die Verarbeitungstemperatur betrug 100°C. Die hierbei erhaltenen Drageekerne waren gegen mechanische Einflüsse stabil und zeigten keinen Abrieb beim Transport und Verpacken. Der Wirkstoff wurde beim half-change-test innerhalb 6 bis 8 Stunden vollständig freigesetzt.

Beispiel 2

50 Teile des Copolymerisats von Beispiel 1 und 50 Teile Theophyllin wurden in einer Spritzgußmaschine zu Oblongtabletten von 1 cm Länge verarbeitet. Die Verarbeitungstemperatur betrug 120°C. Auch die so erhaltenen Tabletten waren gegen mechanische Einflüsse stabil und gaben den Wirkstoff innerhalb 1 bis 2 Stunden vollständig frei.

Beispiel 3

47,5 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat, 2,5 Teile vernetztes Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Tablettsprengmittel und 50 Teile Theophyllin wurden

OS 36 12 212

in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug jeweils 120°C. Die Düse hatte eine Temperatur von 130°C. Der noch plastische Strang wurde mit Hilfe der in der Parallel-Anmeldung P beschriebenen Vorrichtung zu Oblongtabletten verpreßt. Die Tabletten waren stabil gegen mechanische Einflüsse. Die Wirkstoff-Freisetzungzeit betrug 30 bis 45 min.

5

Beispiel 4

50 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 52 aus 30 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 70 Gew.-% Vinylacetat und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder gemischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug 30, 60, 100, 100 und 120°C. Die Düse wurde ebenfalls auf 120°C aufgeheizt. Der noch plastische Strang wurde wie in Beispiel 3 zu mechanisch stabilen Oblongtabletten verpreßt. Der Wirkstoff wurde innerhalb 8 Stunden vollständig freigesetzt.

10

Beispiel 5

15

75 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat und 25 Teile Benzocain wurden in einem Doppelschneckenextruder gemischt und extrudiert. Die Temperatur der Schüsse betrug 20, 30, 40, 50 und 50°C, die Düse hatte ebenfalls eine Temperatur von 50°C. Der noch plastische Strang wurde wie bei Beispiel 3 zu mechanisch stabilen Oblongtabletten verpreßt. Diese gaben den Wirkstoff innerhalb 3 Stunden vollständig frei.

20

Beispiel 6

47,5 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat, 2,5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden in einer Spritzgußmaschine bei 100°C aufgeschmolzen und zu Drageekernen verarbeitet. Die Form wurde bei Raumtemperatur belassen. Die so hergestellten Drageekerne waren gegen mechanische Einflüsse stabil. Der Wirkstoff wurde innerhalb 6 Stunden vollständig freigesetzt.

25

Für die Beispiele 7 bis 10 wurde jeweils eine Mischung von 50 Gew.-% eines NVP-Homopolymeren vom K-Wert nach Fikentscher 12 bis 30 und 50 Gew.-% Theophyllin in einem Einwellenextruder bei folgenden Temperaturen verarbeitet:

30

Beispiel	K-Wert	T[°C] 1.	2.	3.	4.	5. Schuß	Düse
35							
7	12	115	125	135	135	135	145
8	17	125	125	135	145	145	155
9	25	145	155	165	175	175	175
40	30	150	160	160	170	180	180

Aus den so erhaltenen Tabletten löste sich der Wirkstoff (im künstlichen Magensaft) innerhalb weniger als 30 min vollständig.

45

Beispiel 11

40 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% PVP und 40 Gew.-% Vinylacetat, 10 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat und 50 Teile Theophyllin wurden in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug 70, 80, 80, 80, 80°C, die der Düse lag bei 90°C. Der noch plastische Strang wurde mit Hilfe der in der Parallelanmeldung P beschriebenen Vorrichtung zu kugelförmigen, mechanisch stabilen Pillen verpreßt. Die Wirkstofffreisetzung erfolgte innerhalb 8 bis 10 Stunden.

50

Beispiel 12 bis 14

55

36 Teile eines Copolymerisates vom K-Wert 30 aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat, 4 Teile Stearylalkohol, 40 Teile Theophyllin und 20 Teile

Beispiel 12 Stärke

Beispiel 13 Lactose

Beispiel 14 Saccharose

60

wurden in einem 6-schüssigen Doppelschneckenextruder gemischt und analog Beispiel 1 zu Tabletten verformt. Die Temperatur der Schüsse betrug 90, 100, 110, 120, 130, 130°C, die der Düse 135°C. Aus den Tabletten löste sich der Wirkstoff innerhalb 6 Stunden vollständig.

65

OS 36 12 212

Beispiel 15

50 Teile des Copolymerisates der Beispiele 12 bis 14 und 50 Teile Lithiumcarbonat wurden auf dem gleichen Gerät und bei den gleichen Temperaturen wie bei den Beispielen 12 bis 14 zu Tabletten verarbeitet, die den Wirkstoff (in künstlichem Magensaft) innerhalb 15 bis 20 min vollständig freisetzen.

5

Beispiel 16

50 Teile des Copolymerisates der Beispiele 12 bis 14 und 50 Teile Verapamil wurden gemäß den Beispielen 12 bis 14 zu Tabletten geformt. Die Wirkstoff-Freisetzungszeit lag hier bei etwa 3 Stunden.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65